
第30回 自己抗体と自己免疫シンポジウム

The 30th Symposium of Autoantibodies and Autoimmunity

— 疾患特異的マーカー研究の最前線 2023 —

Cutting edge research topics on disease-specific marker 2023

抄 録 集

2023年2月18日(土) 14:00～17:30

丸ビルホール (東京都千代田区丸の内) / ウェブ配信 (ライブ・オンデマンド)

第30回 自己抗体と自己免疫シンポジウム — 疾患特異的マーカー研究の最前線 2023 —

2023年2月18日(土) 14:00～17:30

丸ビルホール(東京都千代田区丸の内) / ウェブ配信(ライブ・オンデマンド)

世話人: 渥美 達也(北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室)

桑名 正隆(日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー・膠原病内科学分野)

藤本 学(大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室)

後援: 株式会社医学生物学研究所

プログラム

■ 開会の挨拶 (14:00 ~ 14:05)

■ 講演 (14:05 ~ 16:25)

1. 本邦における筋炎特異的自己抗体による若年性特発性筋疾患の臨床的特徴 4
The relationship between myositis specific antibodies and clinical phenotypes of juvenile idiopathic inflammatory myopathies in Japan

座長：藤本 学 (大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室)

Chairman: Manabu Fujimoto (Graduate School of Medicine, Osaka University)

演者：小林 法元 (長野赤十字病院 小児科・アレルギー科)

Speaker: Norimoto Kobayashi (Nagano red cross hospital)

2. iPS 細胞由来オルガノイドを用いた眼の再生医療 5

Regenerative therapy for the eye using iPS cell-derived organoids

座長：渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室)

Chairman: Tatsuya Atsumi (Faculty of Medicine, Hokkaido University)

演者：林 竜平 (大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞応用医学寄附講座)

Speaker: Ryuhei Hayashi (Graduate School of Medicine, Osaka University)

————— 休憩 (15:25 ~ 15:45) —————

3. 血清エクソソームのプロテオミクスによる新規バイオマーカー探索 6

Discovery of novel biomarkers in exosomes by proteomics

座長：渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室)

Chairman: Tatsuya Atsumi (Faculty of Medicine, Hokkaido University)

演者：武田 吉人 (大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学)

Speaker: Yoshito Takeda (Graduate School of Medicine, Osaka University)

■ 特別講演 (16:25 ~ 17:25)

- ICAP – 抗核抗体検査の New movement – 7

ICAP: New movement of ANA test

座長：桑名 正隆 (日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野)

Chairman: Masataka Kuwana (Nippon Medical School Graduate School of Medicine)

演者：三森 経世 (医療法人 医仁会武田総合病院)

Speaker: Tsuneyo Mimori (Takeda General Hospital)

■ 閉会の挨拶 (17:25 ~ 17:30)

1. 本邦における筋炎特異的自己抗体による若年性特発性筋疾患の臨床的特徴

小林 法元

長野赤十字病院 小児科・アレルギー科

特発性炎症性筋疾患 (idiopathic inflammatory myopathies: IIM) は若年性筋炎とも呼ばれ、自己免疫的な機序による炎症性筋疾患であり、病態の異なるさまざまな疾患が含む概念である。1975年に Bohan & Peter らにより診断基準が提唱された。その分類の中で、16歳未満の患者は独立した一群として、若年性筋炎に分類された。もっとも新しい IIM の国際的分類基準である 2017 年の EULAR/ACR の新分類基準では、IIM の分類基準を満たす患者のうち、18歳未満の患者を JIIM とし、そのうち典型的な皮膚症状を示す患者を若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis: JDM)、示さない患者をそれ以外の JIIM としている。それ以外の (皮膚症状を示さない) JIIM には、臨床症状や筋病理等による検査所見から、多発筋炎や免疫介在性壊死性ミオパチー、他の膠原病とのオーバーラップ症候群、抗 ARS 抗体症候群と診断される患者が含まれている。

JIIM の発症頻度は、海外からの報告では小児人口 100 万人あたり年間発症率は 2～4 人、我が国では厚生労働省研究班により、小児人口 10 万人あたりの有病率が 1.7 人と推測されている稀な疾患である。多くの小児期に発症する膠原病・リウマチ性疾患は長期に渡る治療が必要となるが、JIIM は、一定数の drug free 寛解が期待できる比較的予後良好の疾患として認識されていた。一方、治療法の進歩にもかかわらず、慢性に経過して皮膚の石灰化や筋障害などの後遺症を残したり、死亡する転機をとる報告も少なくない。近年の研究では、それらの臨床的特徴が、筋炎特異的自己抗体により規定されることが明らかにされてきている。

JIIM は、筋炎特異的自己抗体 (myositis specific antibodies: MSA) と臨床的特徴によるサブグループに分類されてきており、診断から予後予測、治療選択を行う上で、MSA の検査は必要不可欠なものとなりつつある。今回の発表では、JIIM における MSA 毎の臨床的特徴と、その病態について概説する。

2. iPS 細胞由来オルガノイドを用いた眼の再生医療

林 竜平

大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞応用医学寄附講座

眼は異なる複数の外胚葉性原基に由来する複雑な組織である。中でも角膜の存在する前眼部は、眼表面外胚葉（角膜上皮，結膜上皮，涙腺），プラコード（水晶体），眼周囲神経堤（角膜内皮，実質），神経外胚葉（網膜）が複雑に相互作用するため，眼表面上皮組織（角膜，結膜，涙腺）の発生や分岐の機構は殆どわかっていない。眼表面は角膜上皮，結膜上皮ならびに涙腺より分泌される涙液（層）により構成される 1 つのユニットと考えられており，その恒常性の維持は良好な視覚に極めて重要である。我々は iPS 細胞を用いた難治性角膜上皮疾患（角膜上皮幹細胞疲弊症）に対する再生治療法の開発に長く取り組んできた。本稿においては，iPS 細胞から角膜上皮への分化誘導法を開発する過程において見出した眼様オルガノイドの誘導，さらに結膜上皮組織や 3 次元の涙腺オルガノイドの作製について述べる。

3. 血清エクソソームのプロテオミクスによる新規バイオマーカー探索

武田 吉人

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や気管支喘息などの慢性炎症性疾患は、遺伝要因と環境要因が相互作用して形成された分子ネットワークの調節不全により発症すると考えられる。このような複雑な疾患の病態解明や個別化医療に欠かせないのが、網羅的解析（オミクス）やバイオマーカー（BM）開発とされる。プロテオミクスは表現型に近いことから重要視されるものの、ゲノムに比べると解析手技や価格などの問題で遅れを取っている。さらに、最も有用な BM リソースとしての血清は多くの夾雑物を含むために、プロテオミクスには不利であり、有用な BM 同定には至っていない。体内のあらゆる細胞から分泌される細胞外小胞：エクソソーム（Exosome）が注目を集めている。脂質二重膜で包まれるエクソソームは、タンパク、核酸や代謝産物を内包するだけでなく、ドナー細胞からレシピエント細胞へと細胞間や臓器間を移動する新規メッセンジャーとして機能するため、健常だけでなく悪性疾患から感染症に至るまで多くの疾患における診断、病態や治療への可能性が期待されている。

世界死因3位とされる COPD は、有用な BM がいないため、多くの患者が未診断のまま放置されている。最新プロテオミクスを駆使したアプローチによる血清エクソソーム解析から、マウスとヒトに共通 BM として Fibulin-3 を同定した。肺の弾性線維成分である Fibulin-3 は、診断に有用であるだけでなく、呼吸機能や COPD の広がりとも相関を示した。さらに、機能解析のために Fibulin-3 欠損マウスを作成すると、無刺激で加齢とともに COPD や体重減少などヒト類似の表現型を示した。さらに、Fibulin-3 以外にも COPD の鍵分子を内包するため、血清エクソソームの liquid biopsy としての有用性が示唆された。同様の手法にシングルセル解析を組み合わせることで、気管支喘息、難病、コロナ重症化の新規 BM 同定にも成功した。

このようなエクソソームの liquid biopsy 有用性の検討をもとに、官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）「新薬創出を加速する人工知能の開発」により、臨床情報と血清エクソソームの臨床プロテオミクスからデータ駆動的に創薬標的探索を行うプロジェクトが発足した。その対象疾患である特発性肺線維症（Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF）は、慢性炎症から間質の線維化へと進行する予後不良の難病で、新薬開発に向けてブレイクスルーが課題であった。阪大病院における IPF 患者（500 例）を対象に、臨床情報（診療情報、画像所見）とプロテオミクスによるデータベース構築により、患者層別化のための AI（subset-binding）を開発し、20 種類の新規標的分子を同定するとともに抗線維化作用を確認することができた。本アプローチから見出した IPF の BM を活用した創薬開発が期待される。

以上、血清エクソソームのプロテオミクスを活用した BM 探索から病態解明、創薬開発への取り組みを紹介させて頂く。

<特別講演>

ICAP – 抗核抗体検査の New movement –

三森 経世

医療法人 医仁会武田総合病院

抗核抗体 (antinuclear antibody: ANA) は細胞核成分と反応する自己抗体の総称であり、全身性自己免疫疾患である膠原病に広く高頻度に見いだされる代表的な自己抗体である。現在では測定法の進歩により、多くの対応核抗原が同定され、リコンビナント抗原などを用いた疾患特異的自己抗体が測定可能となっているが、ANA 検査はなお自己免疫疾患、特に膠原病の診断に最も汎用される検査法である。

ヒト上咽頭癌由来 HEp-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法は ANA 測定の基本であり、核・細胞質の不溶性・可溶性成分との反応をすべてカバーし得るので、一次スクリーニングとして適している。ANA では抗体と反応する核抗原の種類と局在により染色パターンが変化し、対応抗原の推定が可能であり、また染色型と疾患の間には一定の関連性が知られている。

近年、HEp-2 細胞による間接蛍光抗体法で観察される種々の形態学的パターンの表現に関するコンセンサスを形成しプロモットすることを目的とする国際的ワークショップとして、ICAP (International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns) が組織され、活動を進めている¹⁾。ICAP では、染色パターンの命名と分類、各パターンの定型的画像の提供、各パターンの対応抗原と臨床的意義の解釈、などを整備してホームページ上で情報を提供し、日本語を含む英語以外の言語への翻訳版もある。染色パターンに関する質問もウェブサイト上で受け付けている。さらに、HEp-2 細胞蛍光抗体法の手技のオンライントレーニングがウェブサイトにもアップロードされており、登録すれば無料でトレーニングを受けることができる。

ICAP では HEp-2 細胞の ANA パターンを、1) 細胞の分画 (compartment) により、陰性 (Negative)、核 (Nuclear)、細胞質 (Cytoplasmic)、有糸細胞分裂 (Mitotic) の 4 つに大別し、2) 染色パターン (Anti-cell pattern: AC) を 30 種類に分類した (AC-0 から AC-29)。さらに、これらを 3) ルーチンに報告すべき「Competent level」と、より専門的知識としての「Expert level」に分けている²⁾。細胞分裂中期の染色体 (metaphase plate) の染色の有無は、AC 判別の極めて重要なポイントとなる。また、2019 年の改訂で各 AC 染色パターンの臨床的意義 (clinical relevance) が記載された³⁾。AC-3 (Centromere)、AC-21 (AMA)、AC-29 (TopoI-like) のように的確に判定すれば強い臨床的相関が推定されるものから、Mitotic pattern (AC-25～28) のように臨床的相関の弱いものまでその程度は様々である。

ICAP の活動はグローバルにも認識されつつあり、ANA パターンは ICAP 命名法と分類に準拠して報告が行われるようになるものと思われる。

【文献】

1) <https://www.anapatterns.org>

2) <https://www.anapatterns.org/trees-2021.php>

3) Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, *et al*: Ann Rheum Dis. 2019; 78:879-889.

本PDF、掲載情報の転送、複製、転載はお控えください。

Copyright © 2023 MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD. All Rights Reserved.

2023.02 254243-23021000PDF20240331

MBL 株式会社 医学生物学研究所

A JSR Life Sciences Company <https://ivd.mbl.co.jp/>

<お問い合わせ先（本社）>

〒105-0012

東京都港区芝大門2丁目11番8号 住友不動産芝大門二丁目ビル

TEL : 03-6854-3611 FAX : 03-6854-3615

E-mail : kensa@mbl.co.jp